

**Komplexometrische Bestimmungs-
möglichkeiten einiger pharmazeutisch gebräuchlicher
Aluminium-, Wismut- und Zinkpräparate
mit Fluoreszenzindikatoren**

Verkürzte Fassung der

INAUGURALDISSERTATION

zur

Erlangung der Würde eines Doktors der Philosophie

vorgelegt der

Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der Universität Basel

von

JÜRGEN SCHRANK

aus BASEL

1965

CITY-DRUCK AG, ZÜRICH

1966

Komplexometrische Bestimmungs-
möglichkeiten einiger pharmazeutisch gebräuchlicher
Aluminium-, Wismut- und Zinkpräparate
mit Fluoreszenzindikatoren

Verkürzte Fassung der

INAUGURALDISSERTATION

zur

Erlangung der Würde eines Doktors der Philosophie

vorgelegt der

Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Basel

von

JÜRGEN SCHRANK

aus BASEL

Genehmigt von der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät auf Antrag
der Herren Professoren Dr. *K. Leupin* und Dr. *K. Meyer*.

Basel, den 23. November 1965

Prof. Dr. *H. Annaheim*
Dekan

Herrn Jürg Schrank wurde von der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel am 23. November 1965 erlaubt, diese verkürzte Fassung seiner am 23. November 1965 genehmigten Inauguraldissertation drucken zu lassen. Die vollinhaltliche Arbeit mit dem Titel:

«Beitrag zur komplexometrischen Bestimmung einiger pharmazeutisch gebräuchlicher Metallpräparate mit Hilfe von Fluoreszenzindikatoren» kann eingesehen oder entliehen werden:

1. im Pharmazeutischen Institut der Universität Basel;
2. in der Universitätsbibliothek Basel;
3. in der Schweizerischen Landesbibliothek in Bern.



Separatdruck aus Pharmaceutica Acta Helvetiae

Bd. 41

Heft 5/S. 305-314

Jahr 1966

Meinen lieben Eltern

Es ist mir ein Bedürfnis, meinem verehrten Lehrer, Herrn Prof. Dr. K. Leupin, für die wohlwollende Beratung und Unterstützung meiner Arbeit an dieser Stelle herzlich zu danken.

Komplexometrische Bestimmungsmöglichkeiten einiger pharmazeutisch gebräuchlicher Aluminium-, Wismut- und Zinkpräparate mit Fluoreszenzindikatoren

Einleitung

Zur komplexometrischen Ca-Bestimmung führten *Diehl* und *Ellingboe*¹ das Calcein als Fluoreszenzindikator ein. In der Folge wurden entsprechende Methoden für die Titration von Ca²⁺,³ Ca neben Mg⁴, Ca neben Mg, Al, Fe und Ti⁵, Ca in Lithiumsalzen⁶, Ca neben verschiedenen Metallen⁷, Ca in Blut, Serum oder Urin⁸⁻¹³, und Titrationen von Fe, Cu, Mn, Ni, Co, Pd, Ba, Sr, Hg, Zn und Pb durch direkte, indirekte oder Substitutionstitration¹⁴ ausgearbeitet.

Eine Fluoreszenzmethode zur Bestimmung von Al mit Komplexon® III entwickelte *Holzbecher*^{15,16} mit Salicyliden-*o*-aminophenol und für die Bestimmung von Zn mit dem Acetylhydrazon des Salicylaldehyds.

Körbl und Mitarbeiter¹⁷ versuchten zur Bestimmung von Cu²⁺ Glycin-Fluorescein, Serin-Fluorescein und Methylalanin-Fluorescein als Indikatoren zu gebrauchen.

¹ *Diehl H.* und *Ellingboe J. L.*, Anal. Chem. 28, 882 (1956).

² *Körbl J.* und *Vydra F.*, Chem. Listy 51, 1457 (1957); zit. nach Z. anal. Chem. 161, 200 (1958).

³ Komplexon, Siegfried AG, Zofingen, 1961, S. 13.

⁴ *Tucker B. M.*, J. austral. Inst. agric. Sci. 21, 100 (1955); zit. nach Analyst 82, 284 (1957).

⁵ *Zalessky Z.*, *Debras J.* und *Voinovitch I. A.*, Anal. chim. Acta 23, 523 (1960).

⁶ *Olsen R. L.*, *Diehl H.*, *Collins P. F.* und *Ellestad R. B.*, Talanta [London] 7, 187 (1961); zit. nach Chem. Zbl. 132, 15858 (1961).

⁷ *Bermejo F.*, *Badrinas A.* und *Prieto A.*, Inform. Quim. anal. 14, 151 (1960); zit. nach Z. anal. Chem. 184, 285 (1961).

⁸ *Bett I. M.* und *Fraser G. P.*, Clin. chim. Acta 4, 346 (1959).

⁹ *Class C. S.*, Amer. J. clin. Path. 37, 655 (1962).

¹⁰ *Jackson J. E.*, *Breen M.* und *Chen C.*, J. Lab. clin. Med. 60, 700 (1962).

¹¹ *Kepner B. L.* und *Hercules D. M.*, Anal. Chem. 35, 1238 (1963).

¹² *Buchs J.*, *Boymond P.* und *Sanz E.*, Pharm. Acta Helv. 39, 370 (1964).

¹³ *Gibitz H.*, Clin. chim. Acta 10, 238 (1964).

¹⁴ *Wilkins D. H.*, Talanta [London] 2, 12/177 (1959); zit. nach Chem. Zbl. 132, 5910 (1961).

¹⁵ *Holzbecher Z.*, Chem. Listy 52, 1822 (1958); zit. nach Chem. Zbl. 130, 13275 (1959).

¹⁶ *Holzbecher Z.*, Chem. Listy 52, 430 (1958); zit. nach Chem. Zbl. 130, 6242 (1959).

¹⁷ *Körbl J.*, *Svoboda V.*, *Terzijska D.* und *Příbil R.*, Chem. a. Ind. [London] 1957, 1624.

Den Einfluß von Cu und Komplexon® III auf die Fluoreszenz von Adrenalin beobachtete *Harthon*¹⁸.

Erdey und *Buzas*¹⁹ benutzten Luminol und Luzigenin als Indikatoren zur Titration von Cu^{2+} , Pb und Hg.

Über die Eignung von N,N,N',N'-Tetra-(carboxymethyl)-Derivaten einiger Benzidine als fluoreszierende Metallindikatoren für Co, Hg und Ca berichteten *Belcher* und Mitarbeiter²⁰, während *Bermejo* und Mitarbeiter⁷ Calcein, das Acetylhydrazon des Salicylaldehyds, 8-Hydroxychinolin-5-sulfonsäure und Derivate des Fluoresceins auf ihre Eignung als metallochrome Fluoreszenzindikatoren prüften und die beiden neuen Stoffe Bis-glycin-2,3-dichlorfluorescein und 7-(2-Hydroxy-4-sulfonaphthylazo)-8-hydroxychinolin zur Bestimmung von Ca, Mg, Cu, Co, Ni, Fe, Cr, Zn, Cd und V vorschlugen.

Als Indikatoren für Ca, Cu^{2+} und Hg^{2+} untersuchten *Rees* und *Stephen*²¹ 3,3'-disubstituierte Benzidine.

Daß sich Al gegen 3-Hydroxy-2-naphthoesäure als Indikator titrieren läßt, erwähnt *Kristiansen*²².

Wallach und Mitarbeiter beschreiben die Darstellung²³ und Anwendung²⁴ von 2,4-Bis-[N,N'-di-(carboxymethyl)-aminomethyl]-fluorescein als Indikator zur Titration von Erdalkalien.

Wir haben uns die Aufgabe gestellt, für die komplexometrische Titration von Metallen pharmazeutisch gebräuchlicher Verbindungen nach weiteren brauchbaren Fluoreszenzindikatoren zu suchen und entsprechende Bestimmungsvorschriften auszuarbeiten. Die Verwendung solcher Indikatorsysteme sollte auch Titrationsen im trüben oder gefärbten Milieu ermöglichen und dadurch mit zur Vereinfachung der endgültigen Vorschriften beitragen.

Untersuchungsmethoden

Normalerweise wurde im gebündelten UV der Analysenlampe REICHERT gearbeitet. Zum Vergleich führten wir die Titrationsen auch im diffusen UV der Analysenlampe BALZER aus. Die wesentlich geringere Intensität der mit dieser Lichtquelle angeregten Fluoreszenzen bedingt das Arbeiten im stark abgedunkelten Raum.

Zur pH-Messung verwendeten wir ein elektrisches pH-Meter der Firma METROHM.

¹⁸ *Harthon J. G. L.*, J. Pharm. Pharmacol. 11, 553 (1959).

¹⁹ *Erdey L.* und *Buzas I.*, Anal. chim. Acta 22, 524 (1960).

²⁰ *Belcher R.*, *Rees D. I.* und *Stephen W. I.*, Talanta [London] 4, 78 (1960); zit. nach Chem. Zbl. 131, 16869 (1960).

²¹ *Rees D. I.* und *Stephen W. I.*, J. chem. Soc. [London] 1961, 5101.

²² *Kristiansen H.*, Anal. chim. Acta 25, 513 (1961).

²³ *Wallach D. F. H.*, *Soderberg J.*, *Surgenor D. M.* und *Delano E.*, Anal. Chem. 31, 456 (1959).

²⁴ *Wallach D. F. H.* und *Steck T. L.*, Anal. Chem. 35, 1035 (1963).

Auf *Fluoreszenz* wurden die folgenden Substanzen untersucht:

Acriflavinchlorid	HHSNN (= 2-Hydroxy-1-[2-hydroxy-4-sulfo-1-naphthylazo]-3-naphthoesäure)
Aethacridinlactat	Mercurochrom
Alizarinsulfosaures Natrium	Methylenblau
Apomorphinhydrochlorid	β -Methylumbelliferon
Benzidin	Morin
Brenzkatechin	α -Naphthol
Chinalizarin	Oxychinolinsulfat
Chininhydrochlorid	Phloroglucin
Chinolin	Pyrogallol
Chromotropsäure	Quercetin
Cinchonin-Base	Quercitrin
Cumarin	Resorcin
Eosin	Rhamnetin
Eriochromschwarz T	Sulfosalicylsäure
Erythrosin-Natrium	Umbelliferon
Fluorescein-Natrium	

Von diesen Verbindungen erwiesen sich als geeignet: Morin zur indirekten Titration von Aluminium, Chinin mit Kaliumjodid zur Titration von Wismut und Oxychinolin zur Titration von Zink.

Titration von Aluminiumsalzen mit Morin als Indikator

Allgemein bekannt ist, daß der Indikatorumschlag bei der direkten komplexometrischen Aluminium-Titration meistens sehr unscharf ist. Dies ist auf die träge Bildung des Aluminium-Komplexon® III-Komplexes zurückzuführen. *Kristiansen*²² schlägt darum eine Titration bei etwa 50° vor, um diese Reaktion zu beschleunigen. Die Rücktitration mit Zinksulfat ergibt gute Umschläge. Es empfiehlt sich, die Aluminiumlösung mit einem Überschuß an Komplexon® III im sauren Milieu aufzukochen und die Lösung erst danach mit dem entsprechenden Puffer zu versetzen, um die Bildung polynuklearer Hydroxokomplexe des Aluminiums, die sich mit Komplexon® III nicht vollständig umsetzen, zu vermeiden^{25, 26}.

Generelle Vorschrift

5,0 ml Al-Lösung etwa 0,1M, 10,0 ml Komplexon® III und 1 ml konzentrierte Salzsäure werden während 5 min im schwachen Sieden gehalten. Nach Zusatz von 5 Tropfen Methylrot-Indikator wird konzentrierte Natronlauge zugetropft bis zum Farbwechsel von Rot nach Gelb. Nach Zugabe von 5 ml Natriumacetatpuffer pH etwa 5 und 20 ml Äthanol wird nochmals zum Sieden erhitzt. Man setzt einen Tropfen einer gesättigten äthanolischen Morinlösung zu und titriert den Überschuß an Komplexon® III mit Zinksulfat im UV bis zum plötzlichen Auftreten einer bleibenden grünen Fluoreszenz zurück.

²⁵ *Schwarzenbach G.*, Die komplexometrische Titration, F. Enke, Stuttgart, 4. Aufl., 1960, S. 85.

²⁶ *Waenninen E. und Ringbom A.*, Anal. chim. Acta 12, 308 (1955).

Alumen Ph. Helv. V

Etwa 0,4 g Alumen (genau gewogen) werden in einem Erlenmeyerkolben von 300 ml Inhalt in 20 ml Wasser gelöst. Danach werden 20 ml 0,1M Komplexon® III beigelegt und das Gemisch während 5 min auf kleiner Flamme im Sieden gehalten. Schließlich werden 10 ml Natriumacetatpuffer pH etwa 5, 20 ml Äthanol, 5 Tropfen Methylrot-Indikator und 1 Tropfen einer gesättigten äthanolischen Morinlösung beigelegt und nochmals zum Sieden erhitzt. Der Überschuß an Komplexon® III wird in der noch heißen Lösung im UV sofort mit 0,1M Zinksulfat bis zum Auftreten einer bleibenden grünen Fluoreszenz zurücktitriert.

Zur Berechnung des Aluminiumgehaltes muß von der Menge des beigelegten Komplexons® III (20 ml) die Menge des vom Zinksulfat verbrauchten Komplexons® III abgezogen werden.

$$1 \text{ ml } 0,1\text{M Komplexon}^{\circledR} \text{ III} = 0,002698 \text{ g Al}$$

Aluminium chloricum solutum 25 %

Etwa 10 g Aluminium chloricum solutum 25 % (genau gewogen) werden in einem Meßkolben von 100 ml Inhalt mit 2 ml konzentrierter Salpetersäure versetzt. Danach wird mit destilliertem Wasser bis zur Marke aufgefüllt.

10,0 ml dieser Stammlösung (genau gemessen) werden in einem Erlenmeyerkolben von 300 ml Inhalt mit 20 ml 0,1M Komplexon® III und 40–50 ml Wasser versetzt und während 5 min auf kleiner Flamme unter öfterem Umschwenken im Sieden gehalten. Nach Zusatz von 5 Tropfen Methylrot-Indikator wird tropfenweise mit konzentrierter Natronlauge versetzt bis zum Farbwechsel von Rot nach Gelb. Schließlich werden 10 ml Natriumacetatpuffer pH etwa 5, 20 ml Äthanol und 1 Tropfen einer gesättigten äthanolischen Morinlösung beigelegt und die Probelösung nochmals zum Sieden erhitzt. Der Überschuß an Komplexon® III wird in der noch heißen Probelösung im UV sofort mit 0,1M Zinksulfat bis zum Auftreten einer bleibenden grünen Fluoreszenz zurücktitriert.

Zur Berechnung des Aluminiumgehaltes muß von der Menge des beigelegten Komplexons® III (20 ml) die Menge des vom Zinksulfat verbrauchten Komplexons® III abgezogen werden.

$$1 \text{ ml } 0,1\text{M Komplexon}^{\circledR} \text{ III} = 0,002698 \text{ g Al}$$

Aluminium hydroxydatum colloidal Ph. Helv. V Suppl. III

Etwa 0,1 g Aluminium hydroxydatum colloidal (genau gewogen) werden in einem Erlenmeyerkolben von 300 ml Inhalt mit 10 ml Wasser und 1 ml konzentrierter Schwefelsäure versetzt und auf freier Flamme unter öfterem Umschwenken bis zur vollständigen Lösung erhitzt. Danach werden 20 ml 0,1M Komplexon® III beigelegt und das Gemisch während 10 min auf kleiner Flamme im Sieden gehalten. Nach Zusatz von 5 Tropfen Methylrot-Indikator wird tropfenweise mit konzentrierter Natronlauge versetzt bis zum Farbwechsel von Rot nach Gelb. Schließlich werden 10 ml Natriumacetatpuffer pH etwa 5, 20 ml Äthanol und 1 Tropfen einer gesättigten äthanolischen Morinlösung zugegeben und nochmals zum Sieden erhitzt. Der Über-

schuß an Komplexon® III wird in der noch heißen Probelösung im UV sofort mit 0,1M Zinksulfat bis zum plötzlichen Auftreten einer bleibenden grünen Fluoreszenz zurücktitriert.

Zur Berechnung des Aluminiumgehaltes muß von der Menge des beigegeführten Komplexons® III (20 ml) die Menge des vom Zinksulfat verbrauchten Komplexons® III abgezogen werden.

$$1 \text{ ml } 0,1\text{M Komplexon}^{\circledR} \text{ III} = 0,002698 \text{ g Al}$$

Aluminium sulfuricum Ph. Helv. V

Die Arbeitsvorschrift für Alumen Ph. Helv. V kann unverändert übernommen werden.

Liquor Aluminium acetici DAB 6

Etwa 1 g Liquor Aluminium acetici (genau gewogen) wird in einem Erlenmeyerkolben von 300 ml Inhalt mit 0,5 ml konzentrierter Salzsäure, 10 ml 0,1M Komplexon® III und 50 ml Wasser versetzt und während 5 min auf kleiner Flamme unter öfterem Umschwenken im Sieden gehalten. Nach Zusatz von 5 Tropfen Methylrot-Indikator wird tropfenweise mit konzentrierter Natronlauge versetzt bis zum Farbwechsel von Rot nach Gelb. Schließlich werden 10 ml Natriumacetatpuffer pH etwa 5, 20 ml Äthanol und 1 Tropfen einer gesättigten äthanolischen Morinlösung zugegeben und nochmals zum Sieden erhitzt. Der Überschuß an Komplexon® III wird in der noch heißen Probelösung im UV sofort mit 0,1M Zinksulfat bis zum plötzlichen Auftreten einer bleibenden grünen Fluoreszenz zurücktitriert.

Zur Berechnung des Aluminiumgehaltes muß von der Menge des beigegeführten Komplexons® III (10 ml) die Menge des vom Zinksulfat verbrauchten Komplexons® III abgezogen werden.

$$1 \text{ ml } 0,1\text{M Komplexon}^{\circledR} \text{ III} = 0,002698 \text{ g Al}$$

Aluminium acetico-tartaricum solutum Ph. Helv. V

Die Arbeitsvorschrift für Liquor Aluminium acetici DAB 6 kann unverändert übernommen werden.

Aluminium acetico-tartaricum siccum Ph. Helv. V

Etwa 1 g Aluminium acetico-tartaricum siccum (genau gewogen) wird in einem Meßkolben von 100 ml Inhalt in 2,5 ml konzentrierter Salzsäure und etwa 20 ml Wasser unter leichtem Erwärmen gelöst. Nach dem Abkühlen wird mit destilliertem Wasser bis zur Marke aufgefüllt.

10,0 ml dieser Stammlösung (genau gemessen) werden nach der Arbeitsvorschrift für Liquor Aluminium acetici DAB 6 bestimmt.

Titration von Wismutsalzen mit Chinin und Kaliumjodid als Indikator

Die komplexometrische Titration von Wismutsalzen im stark sauren Milieu ist sehr selektiv und liefert genaue Werte. Von den Metall-Ionen, die in unseren Versuchen

miteinbezogen wurden, scheint nur Eisen diese Bestimmung zu stören²⁷. Die Bildung polynuklearer Hydroxokomplexe des Wismuts fällt bei der Bestimmung unter pH etwa 3 nicht ins Gewicht²⁸. Enthält die Probelösung Chlorid-Ionen, so fällt es schwer, das für die Titration beste pH-Gebiet zu erreichen, da stets BiOCl ausfällt²⁷. Durch die Anwesenheit von Jodid-Ionen färbt sich die Probelösung gelb. Sie entfärbt sich aber am Endpunkt der komplexometrischen Titration wieder²⁷.

Generelle Vorschrift

5,0 ml Wismutlösung etwa 0,1M, 10 ml Glycerin, 40 ml Wasser, 20 ml Äthanol, 10 ml Monochloressigsäurepuffer pH etwa 2, 1 Tropfen einer 1-proz. äthanolischen Chininhydrochloridlösung und 10 Tropfen einer 10-proz. wäßrigen Kaliumjodidlösung werden unter Umrühren in obiger Reihenfolge miteinander vermischt. Es wird mit Komplexon® III im UV bis zum Erreichen der maximalen hellblauen Fluoreszenz und zum völligen Verschwinden der Gelbfärbung der Lösung titriert.

*Bismutum aluminicum Subsidia pharm.*²⁹

Etwa 0,4 g Bismutum aluminicum (genau gewogen) werden in einem Erlenmeyerkolben von 300 ml Inhalt mit einer Mischung von 2 ml konzentrierter Salpetersäure, 2 ml konzentrierter Schwefelsäure und 10 ml Wasser versetzt. Nach Aufsetzen eines kleinen Trichters wird unter stetem, kräftigem Umschwenken über freier Flamme bis zur vollständigen Lösung bzw. schwachen Opaleszenz erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der Trichter mit wenig Wasser abgespült.

Nach Zusatz von 10 ml Glycerin, 20 ml Äthanol und 40 ml Wasser werden unter kräftigem Umrühren 6 ml konzentrierte Natronlauge, 10 ml Monochloressigsäurepuffer pH etwa 2, 1 Tropfen einer 1-proz. äthanolischen Chininhydrochloridlösung und 10 Tropfen einer 10-proz. wäßrigen Kaliumjodidlösung beigelegt. Es resultiert eine tiefgelbe Lösung mit sehr schwacher blauer Fluoreszenz. Nach dem Abkühlen wird im UV mit 0,1M Komplexon® III bis zum Erreichen der maximalen hellblauen Fluoreszenz und gleichzeitiger völliger Entfärbung der Lösung titriert.

$$1 \text{ ml } 0,1\text{M Komplexon}^{\circledR} \text{ III} = 0,02090 \text{ g Bi}$$

Danach wird weiter mit Komplexon® III versetzt, bis die Lösung total 40 ml davon enthält. Nach dem Aufkochen wird während 10 min auf kleiner Flamme im Sieden gehalten. Der noch heißen Lösung werden sofort 5 Tropfen Methylrot-Indikator zugesetzt und tropfenweise konzentrierte Natronlauge beigelegt bis zum Farbwechsel von Rot nach Gelb. Schließlich werden 10 ml Natriumacetatpuffer pH etwa 5 und 1 Tropfen einer gesättigten äthanolischen Morinlösung zugegeben, erneut zum Sieden erhitzt und in der noch heißen Probelösung der Überschuß an Komplexon® III im UV mit 0,1M Zinksulfat bis zum Erreichen einer bleibenden grünen Fluoreszenz zurücktitriert.

²⁷ Schwarzenbach G., Die komplexometrische Titration, F. Enke, Stuttgart, 4. Aufl., 1960, S. 88.

²⁸ Ringbom A., Complexation in analytical chemistry, Interscience, New York, 1963, S. 35.

²⁹ Schrank J. und Leupin K., Pharm. Acta Helv. 40, 371 (1965).

Zur Berechnung des Aluminiumgehaltes muß vom Total des beigefügten Komplexons® III (40 ml) die Menge des vom Wismut und des von der Zinksulfat-Maßlösung verbrauchten Komplexons® III abgezogen werden.

$$1 \text{ ml } 0,1\text{M Komplexon}^{\circledR} \text{ III} = 0,002698 \text{ g Al}$$

Bismutum subnitricum Ph. Helv. V

Etwa 0,2 g Bismutum subnitricum (genau gewogen) werden in einem Becherglas von 150 ml Inhalt in 2 ml konzentrierter Salpetersäure, wenn nötig unter Erwärmen gelöst. Nach Zusatz von 40 ml Wasser, 20 ml Äthanol und 10 ml Glycerin werden unter kräftigem Umrühren 2 ml konzentrierte Natronlauge, 10 ml Monochloressigsäurepuffer pH etwa 2, 1 Tropfen einer 1-proz. äthanolischen Chininhydrochloridlösung und 10 Tropfen einer 10-proz. wäßrigen Kaliumjodidlösung beigefügt. Es resultiert eine tiefgelb gefärbte Lösung mit sehr schwacher blauer Fluoreszenz. Nach dem Abkühlen wird im UV mit 0,1M Komplexon® III bis zur maximalen hellblauen Fluoreszenz und gleichzeitiger völliger Entfärbung der Lösung titriert.

$$1 \text{ ml } 0,1\text{M Komplexon}^{\circledR} \text{ III} = 0,02090 \text{ g Bi}$$

Bismutum nitricum Ph. Helv. V

Etwa 0,4 g Bismutum nitricum (genau gewogen) werden nach der bei Bismutum subnitricum beschriebenen Arbeitsvorschrift bestimmt.

Bismutum subcarbonicum Ph. Helv. V

Etwa 0,2 g Bismutum subcarbonicum (genau gewogen) werden nach der bei Bismutum subnitricum beschriebenen Arbeitsvorschrift bestimmt.

Bismutum subsalicylicum Ph. Helv. V

Etwa 0,3 g Bismutum subsalicylicum (genau gewogen) werden in einem Becherglas von 150 ml Inhalt in 5 ml Äthanol und 2 ml konzentrierter Salpetersäure unter vorsichtigem Erwärmen gelöst. Nach Zusatz von 15 ml Äthanol, 40 ml Wasser und 10 ml Glycerin werden unter kräftigem Umrühren 2 ml konzentrierte Natronlauge, 10 ml Monochloressigsäurepuffer pH etwa 2, 1 Tropfen einer 1-proz. äthanolischen Chininhydrochloridlösung und 10 Tropfen einer 10-proz. wäßrigen Kaliumjodidlösung beigefügt. Es resultiert eine tiefgelb gefärbte Lösung mit sehr schwacher blauer Fluoreszenz. Nach dem Abkühlen wird im UV mit 0,1M Komplexon® III bis zur maximalen hellblauen Fluoreszenz und gleichzeitiger völliger Entfärbung der Lösung titriert.

$$1 \text{ ml } 0,1\text{M Komplexon}^{\circledR} \text{ III} = 0,02090 \text{ g Bi}$$

Titration von Zinksalzen und Rücktitration mit Zinksalzen mit Oxychinolin als Indikator

Die Stabilität des Zink-Komplexon® III-Komplexes ist im Bereich von pH etwa 5–11 ziemlich groß³⁰. Dies gestattet sowohl direkte komplexometrische Titrationen

³⁰ Ringbom A., Complexation in analytical chemistry, Interscience, New York, 1963, S. 360.

von Zinksalzen als auch Rücktitrationen mit Zinksalzen in einem weiten pH-Bereich mit guten Indikatorumschlägen³¹.

Generelle Vorschrift

5,0 ml Zinklösung etwa 0,1M, 5 ml Natriumacetatpuffer pH etwa 6 bzw. Ammoniumchloridpuffer pH etwa 10, 40 ml Wasser, 50 ml Aceton und 10 Tropfen einer frisch bereiteten 1-proz. wäßrigen Oxychinolinsulfatlösung werden unter Umrühren miteinander vermischt. Es wird mit Komplexon® III im UV bis zum plötzlichen Löschen der mittelstarken gelben Fluoreszenz titriert.

Rücktitration eines Komplexon® III-Überschusses mit Zinksulfat

5,0 ml 0,1M Komplexon® III, 5 ml Natriumacetatpuffer pH etwa 6 bzw. Ammoniumchloridpuffer pH etwa 10, 40 ml Wasser, 50 ml Aceton und 10 Tropfen einer frisch bereiteten 1-proz. wäßrigen Oxychinolinsulfatlösung werden unter Umrühren miteinander vermischt. Es wird mit Zinksulfat im UV bis zum plötzlichen Auftreten einer bleibenden gelben Fluoreszenz zurücktitriert.

Sowohl bei pH 6 als auch bei pH 10 resultierten gute Ergebnisse.

Zincum sulfuricum Ph. Helv. V

a) Direkte Titration mit Komplexon® III

Etwa 0,3 g Zincum sulfuricum (genau gewogen) werden in einem Erlenmeyerkolben von 300 ml Inhalt in 5 ml Wasser gelöst und mit 20 ml Natriumacetatpuffer pH etwa 6 bzw. mit 20 ml Ammoniumchloridpuffer pH etwa 10, 20–30 ml Wasser und 50 ml Aceton versetzt. Nach Zugabe von 10 Tropfen einer frisch bereiteten 1-proz. wäßrigen Oxychinolinsulfatlösung wird im UV mit 0,1M Komplexon® III bis zum plötzlichen Löschen der mittelstarken gelben Fluoreszenz titriert.

b) Rücktitration mit Zinksulfat

Die Lösung mit Überschuß an Komplexon® III wird mit 20 ml Natriumacetatpuffer pH etwa 6 bzw. 20 ml Ammoniumchloridpuffer pH etwa 10, 20–30 ml Wasser und 50 ml Aceton versetzt. Nach Zusatz von 10 Tropfen einer frisch bereiteten 1-proz. wäßrigen Oxychinolinsulfatlösung wird im UV mit 0,1M Zinksulfat bis zum plötzlichen Auftreten einer bleibenden gelben Fluoreszenz titriert.

$$1 \text{ ml } 0,1\text{M Komplexon}^{\circledR} \text{ III} = 0,006538 \text{ g Zn}$$

Zincum chloratum Ph. Helv. V

Etwa 1,35 g Zincum chloratum (genau gewogen) werden in einem Meßkolben von 100 ml Inhalt in etwa 20 ml destilliertem Wasser gelöst und tropfenweise mit verdünnter Salzsäure versetzt, bis die milchige Trübung völlig verschwunden ist. Danach wird mit destilliertem Wasser bis zur Marke aufgefüllt.

10 ml dieser Stammlösung (genau gemessen) werden nach der bei Zincum sulfuricum angegebenen Vorschrift bestimmt.

³¹ Schwarzenbach G., Die komplexometrische Titration, F. Enke, Stuttgart, 4. Aufl., 1960, S. 78.

Zincum oxydatum Ph. Helv. V

Etwa 0,1 g Zincum oxydatum (genau gewogen) werden in einem Erlenmeyerkolben von 300 ml Inhalt in 25 ml destilliertem Wasser und 2–3 ml verdünnter Salzsäure unter leichtem Erwärmen gelöst. Danach wird tropfenweise mit konzentrierter Natronlauge versetzt bis zum Auftreten einer bleibenden weißen Trübung. Nach Zusatz von 20 ml Ammoniumchloridpuffer pH etwa 10, 50 ml Aceton und 10 Tropfen einer frisch bereiteten 1-proz. wäßrigen Oxychinolinsulfatlösung wird im UV mit 0,1M Komplexon® III bis zum plötzlichen Löschen der gelben Fluoreszenz titriert.

$$1 \text{ ml } 0,1\text{M Komplexon}^{\circledR} \text{ III} = 0,006538 \text{ g Zn}$$

Diese Bestimmung kann auch nach Zusatz von 20 ml Natriumacetatpuffer pH etwa 6 anstelle des Ammoniumchloridpuffers ausgeführt werden.

Aqua zinco-cuprica Ph. Helv. V

50 ml Aqua zinco-cuprica (genau gemessen) werden in einem Erlenmeyerkolben von 300 ml Inhalt mit 10 ml Ammoniumchloridpuffer pH etwa 10 versetzt. Danach wird spatelspitzweise festes Kaliumcyanid zugefügt bis zur völligen Entfärbung der tiefblauen Lösung (ein großer Überschuß an Kaliumcyanid ist zu vermeiden). Nach Zusatz von 100 ml Aceton und 1 ml einer frisch bereiteten 1-proz. wäßrigen Oxychinolinsulfatlösung wird im verdunkelten Raum im UV mit 0,1M Komplexon® III bis zum plötzlichen Löschen der mittelstarken bis schwachen gelben Fluoreszenz titriert.

$$1 \text{ ml } 0,1\text{M Komplexon}^{\circledR} \text{ III} = 0,006538 \text{ g Zn}$$

Pasta Zinci Ph. Helv. V

Etwa 0,4 g Pasta Zinci (genau gewogen) werden in einem Erlenmeyerkolben von 300 ml Inhalt mit 50 ml Aceton, 5 ml verdünnter Salzsäure und 10 ml Wasser versetzt und am Rückflußkühler auf dem Wasserbad unter öfterem Umschwenken während 10 min im Sieden gehalten. Nach dem Abkühlen werden 1 ml konzentrierter Ammoniak, 20 ml Ammoniumchloridpuffer pH etwa 10 und 1 ml einer frisch bereiteten 1-proz. wäßrigen Oxychinolinsulfatlösung zugefügt. Anschließend wird im UV mit 0,1M Komplexon® III bis zum plötzlichen Verschwinden der gelben Fluoreszenz in der schwach blau fluoreszierenden Lösung titriert.

$$1 \text{ ml } 0,1\text{M Komplexon}^{\circledR} \text{ III} = 0,006538 \text{ g Zn}$$

Pasta Zinci salicylata Ph. Helv. V

Etwa 0,4 g Pasta Zinci salicylata (genau gewogen) werden nach der bei Pasta Zinci beschriebenen Vorschrift bestimmt.

Zusammenfassung

Von 31 untersuchten Stoffen erwiesen sich Chinin mit Kaliumjodid für Wismutsalze, Morin für Aluminiumsalze und Oxychinolin für Zinksalze als Fluoreszenzindikatoren zur komplexometrischen Titration im UV tauglich. Es wurden unter Verwendung dieser Indikatorsysteme für die folgenden pharmazeutisch gebrauchten Metallpräparate detaillierte Analysenvorschriften ausgearbeitet:

Résumé

Sur les 31 produits examinés la quinine en présence d'iodure de potassium pour les sels de bismuth, la morine pour les sels d'alumine et l'oxyquinoline pour les sels de zinc se sont avérés les plus probants comme indicateurs de fluorescence pour la titration complexométrique sous lumière ultraviolette. En utilisant ces systèmes d'indicateurs des méthodes d'analyses détaillées ont été élaborées pour les métaux ou composés métalliques suivants:

Riassunto

Di 31 materie esaminate, la chinina con joduro di potassio per i sali del bismuto, la morina per i sali del alluminio e l'ossichinolina per i sali del zinco si mostravano buone come indicatori fluorescenti per la titrazione complessometrica sotto la luce ultravioletta. Sono state elaborate con l'uso di questi sistemi indicatori prescrizione analitiche dettagliate per i seguenti preparati metallici usati nella pratica farmaceutica:

Summary

From 31 substances it was shown that quinine with potassium iodide for bismuth salts, morin for aluminium salts and oxyquinoline for zinc salts could be used as fluorescent indicators in complexometric titration in UV light. With these indicator systems a detailed analytical procedure was worked out for each of the following most commonly used pharmaceutical metal preparations:

Alumen Ph. Helv. V
Aluminium chloricum solutum 25 %
Aluminium hydroxydatum colloidal
Ph. Helv. V Suppl. III
Aluminium sulfuricum Ph. Helv. V
Liquor aluminii acetici DAB 6
Aluminium acetico-tartaricum solutum Ph. Helv. V
Aluminium acetico-tartaricum siccum Ph. Helv. V
Bismutum aluminicum Subsidia pharm.
Bismutum subnitricum Ph. Helv. V

Bismutum nitricum Ph. Helv. V
Bismutum subcarbonicum Ph. Helv. V
Bismutum subsalicylicum Ph. Helv. V
Zincum sulfuricum Ph. Helv. V
Zincum chloratum Ph. Helv. V
Zincum oxydatum Ph. Helv. V
Aqua zinco-cuprica Ph. Helv. V
Pasta Zinci Ph. Helv. V
Pasta Zinci salicylata Ph. Helv. V

Curriculum vitae

Als Sohn des Walter A. Schrank, Gymnasiallehrer in Basel und der Frieda, geb. Brack, wurde ich, Jürg Schrank, Bürger von Basel und St. Gallen, am 24. Mai 1937 in Basel geboren.

Nach einer vierjährigen Primarschulzeit in Basel besuchte ich während acht Jahren das Basler Realgymnasium, wo ich 1956 das Maturitätsexamen bestand.

Im Frühjahr des gleichen Jahres immatrikulierte ich mich an der Universität Basel und begann das Pharmaziestudium. Nach drei Semestern bestand ich die pharmazeutisch-naturwissenschaftliche Prüfung und trat im Oktober des Jahres 1958 meine Praktikantenstelle in der Hirzbrunnen-Apotheke in Basel an. Anderthalb Jahre später legte ich meine pharmazeutische Assistentenprüfung ab. Das vorgeschriebene Assistentenjahr absolvierte ich in der Goldenen Apotheke in Basel.

Im Frühjahr 1963 beendete ich meine pharmazeutischen Studien mit dem eidgenössischen Staatsexamen an der Universität Basel.

Während meiner Studienzeit besuchte ich die Vorlesungen und Kurse folgender Professoren und Dozenten:

Baur, Bucher, Dahn, Erlenmeyer, Geiger-Huber, Haas, Huber, Lehmann, Leupin, Meyer, Müller, Miescher, Portmann, Reichstein, Stähelin, Tschudi-Steiner, Tomcsik, Vischer.

Diese Dissertation entstand unter der Leitung von Herrn Professor Dr. K. Leupin.

